

Beitrag zum Wirkungsmechanismus
der Hyaluronidasehemmung
durch 2-(β -Chloräthyl)-2,3-dihydro-
4-oxo-(benzo-1,3-oxazin)

von

GÖTZ v. WERTHER

Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität München
(Direktor: Professor Dr. W. Seitz)

Beitrag zum Wirkungsmechanismus der Hyaluronidasehemmung
durch 2-(β -Chloräthyl)-2,3-dihydro-4-oxo-(benzo-1,3-oxazin)

Inaugural-Dissertation

Zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilian-Universität zu München

vorgelegt von
Götz v. Werther
aus
München
1958



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Referent: Professor Dr. W. Seitz

Dekan: Professor Dr. W. Büngeler

Tag der mündlichen Prüfung: 11. März 1958

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Problematik	3
Eigene Untersuchungen	6
Methodik	6
Versuchsreihen	8
Statistische Auswertung	17
Diskussion	22
Zusammenfassung	27
Literaturverzeichnis	29

Problematik

M a t h i e s u. Mitarb. ¹⁻⁸ haben für die Acetylsalicylsäure und auch für Prednisolon unter Verwendung eines Spreading-Testes nachweisen können, daß die Hyaluronidasehemmung durch diese Substanzen an die inkretorische Funktion nicht der Nebennierenrinde sondern des Nebennierenmarkes gebunden ist, wobei Adrenalin und Noradrenalin als Nebennierenmark-Hormone in gleicher Menge etwa in gleichem Ausmaß hyaluronidasehemmend wirksam sind. ^{7,8} Dabei tritt die Hyaluronidasehemmung nicht unter der direkten Katecholaminwirkung, sondern erst nach deren Abklingen in der Gegenregulationsphase auf. Es sind Versuche im Gange, die den hier wirksamen Faktor aufklären sollen.

In weiteren Versuchen von M a t h i e s u. Mitarb. ^{2,9-15} wurde der Katecholamingehalt der Nebennieren unter verschiedenen Stoffen bestimmt, um sich hierdurch ein gewisses Bild über die Katecholaminausschüttung aus der Nebenniere machen zu können. Wenn ein Abfall des Katecholamingehaltes der Nebenniere stattfindet, ist mit einer Ausschüttung mindestens der gleichen Menge ins Blut zu rechnen, wobei zu bedenken ist, daß der Abfall des Wertes aus Ausschüttung und gleichzeitiger Neubildung resultiert. Die gefundenen Werte für Acetylsalicylsäure und Hydrocortison sind in den Tabellen 1 und 2 dargestellt, wobei auf eine Wiederholung der statistischen Daten verzichtet wird. Mit der benutzten Katecholaminbestimmungsmethode von B r ü g g e m a n n , K a r g und K ä p p e l e r ¹⁶ wurden die Gesamtkatecholamine erfaßt, wobei Adrenalin und Noradrenalin bei der photometrischen Bestimmung die gleichen Extinktionswerte liefern. Die Ergebnisse zeigen, daß unter 50 mg Acetylsalicylsäure s.c. ein Abfall des Katecholamingehaltes mit einem Minimum bei 120 Minuten nach Injektion von 6,77 μ /100 g Ratte stattfindet, dem eine Ausschüttung mindestens der gleichen Menge entspricht. Über 180 Minuten hinaus wurden die Versuche nicht durchgeführt. Bei 5 mg Hydrocortison/100 g Tier s.c. beträgt der Abfall - ebenfalls mit einem Minimum bei 120 Minuten p.i. - 6,582 μ /

Versuchsreihe	Tierzahl N	Katecholaminingehalt beider NN in γ bezogen auf 100 g Rattengewicht $\bar{x}$
Unbehandelte Kontrolltiere	10	22,474
20 Min. nach Acetylsalicyl- säure	10	19,446
30 Min. nach Acetylsalicyl- säure	10	18,413
60 Min. nach Acetylsalicyl- säure	10	18,808
90 Min. nach Acetylsalicyl- säure	10	19,193
120 Min. nach Acetylsalicyl- säure	10	15,695
180 Min. nach Acetylsalicyl- säure	10	19,987
30 Min. nach physiol. NaCl- Lösung	10	22,259
120 Min. nach physiol. NaCl- Lösung	10	19,138

Tabelle 1

Katecholaminingehalt der Nebennieren
unter 50 mg Acetylsalicylsäure s.c.

Versuchsreihe	Tierzahl N	Katecholamingehalt beider NN in γ bezogen auf 100 g Rattengewicht $\bar{x}$
Unbehandelte Kontrolltiere	10	22,474
30 Min. nach Hydrocortison	10	21,238
60 Min. nach Hydrocortison	10	19,058
90 Min. nach Hydrocortison	10	18,646
120 Min. nach Hydrocortison	10	15,892
180 Min. nach Hydrocortison	10	20,117
120 Min. nach Lösungsmittel	10	19,841

Tabelle 2

Katecholamingehalt der Nebennieren
unter 5 mg Hydrocortison s.c.

100 g Tier. Auch diese Versuche wurden über 180 Minuten hinaus nicht fortgeführt. Sowohl bei Acetylsalicylsäure als auch nach Hydrocortison zeigten die Vergleichsversuche mit physiologischer NaCl-Lösung bzw. mit dem Lösungsmittel, daß auch die Injektion ohne den getesteten antirheumatischen Wirkstoff einen gewissen Stress für das Tier bedeutet, der sich in einer Katecholaminabnahme äußert, jedoch ist dieser weitaus geringer und statistisch nicht eindeutig zu sichern.

Nach diesen Versuchen erschien es interessant, auch neue Substanzen, die eine antiphlogistische oder antirheumatische Wirksamkeit haben, nach den angegebenen Methoden zu untersuchen. Aufgabe dieser Arbeit ist es, den Katecholamingehalt der Nebennieren unter Einwirkung einer Verbindung aus der neuen Stoffklasse der Benzmethoxazone zu untersuchen. Dieser Verbindung, 2-(β -Chloraethyl)-2,3-dihydro-4-oxo-(benzo-1,3-oxazin), im folgenden mit der Kurzbezeichnung Chloraethylbenzmethoxazon benannt, soll eine analgetische, antiphlogistische und antipyretische Wirksamkeit zukommen, die es wirkungsmäßig zwischen die Pyrazole und die Salicylate stellt (K a d a t z ¹⁷). Im Urin findet man innerhalb 33 Stunden 75 % der oral verabfolgten Substanz als Gesamtsalicylat und Gesamtgentisat wieder. Auffallend ist der hohe Gesamtgentisatanteil von 56 % gegenüber Salicylamid mit einem Gesamtgentisatanteil von 18 %. (B e i s e n h e r z, O h n a c k e r A c k e r m a n n und K a i s e r ¹⁸).

Nachdem die Hyaluronidasehemmung an nicht operierten, an adrenaletomierten und hypophysektomierten Ratten sowie an gesunden Menschen von anderer Seite geprüft wird ^{19,20}, interessierte hier besonders der Katecholamingehalt der Nebennieren nach Gabe von Chloraethylbenzmethoxazon.

Eigene Versuche

Methodik:

Zur Bestimmung des Katecholamingehaltes bedienten wir uns der bereits erwähnten Methode von B r ü g g e m a n n , K a r g und K ä p p e l e r ¹⁶. Die sorgfältig vom umge-

benden Gewebe befreien beiden Nebennieren eines Tieres werden in einem Zentrifugenglas mit 5 ml 4%iger Trichlor-essigsäure, 50 mg Celite 535 und etwas Quarzsand zerrieben. Dann wird durch ein Glasfilter 3G3 filtriert und 2 ml des Filtrates in ein Reagenzglas pipettiert, mit 0,1 ml Bromwasser (gesättigte Lösung: 3,5 g ad 10 ml Aqua dest.) und dann mit 0,1 ml Anilin (3 Vol.% in 9n H_2SO_4) versetzt. Dabei darf die Zugabe des Anilins nicht später als 5 bis 10 Sekunden nach der des Bromwassers erfolgen. Nach Schütteln werden 0,5 ml Dinitrophenylhydrazin in 2%iger Lösung von 9n H_2SO_4 zugegeben. Anschließend wird das Reagenzglas in ein kaltes Wasserbad gestellt und vorsichtig 5 ml 70%ige Schwefelsäure zugegeben und geschüttelt. Nach 5 Minuten wird das Glas aus dem Wasserbad genommen und die Extinktion mit Filter 530 μm im Elko II-Photometer gegen Blindwert abgelesen. Der Blindwert wird durch die gleiche Methode aber ohne Drüse erhalten. Die Eichkurve (Abbildung 1) wird durch die Verwendung bestimmter l-Adrenalinmengen statt der Nebenniere im gleichen Verfahren ermittelt.

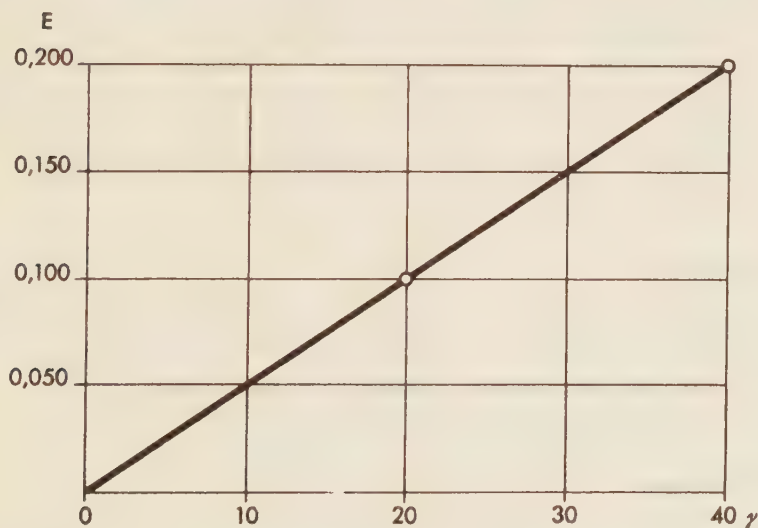


Abbildung 1
Eichkurve

Es wurden männliche weiße Ratten im Gewicht von 70 bis 135 g verwendet. Die Tiere wurden als Kontrolltiere zur Leerwertbestimmung zu einem beliebigen Zeitpunkt und im Hauptversuch nach intraperitonealer Applikation von 20 mg Chloraethylbenzmethoxazon/100 g Tier bzw. nach Gabe des Lösungsmittels zu bestimmten Zeitpunkten p.i. dekapitiert. Unmittelbar danach wurden die Nebennieren entnommen und sofort verarbeitet. Der Katecholamingehalt beider Nebennieren wurde auf das Tiergewicht bezogen, da er nach H ö k f e l t ²¹ in relativ gleichbleibendem Verhältnis zum Tiergewicht steht, wogegen bezogen auf Nebennierengewicht größere Schwankungen bestehen. Diese Tatsache erklärt sich dadurch, daß das Nebennierenrindengewicht im Vergleich zum Tiergewicht sehr unterschiedlich sein kann, während das Nebennierenmark-Gewicht relativ konstant ist.

Die Applikation von Chloraethylbenzmethoxazon erfolgte intraperitoneal, da in Vorversuchen festgestellt wurde, daß noch nach 300 Minuten ein Teil der s.c. verabreichten Substanz nicht resorbiert war. Intraperitoneal war bereits nach 20 Minuten bei den meisten Tieren nur noch ein unbedeutender Rest sichtbar. Da die Substanz schwer löslich ist, wurden 2,0 g nach feinsten Verreibung der Kristalle in 100 ml 1%igem Tylose-Schleim (1,0 g Tylose KN 2000 in 100 ml Aqua dest.) suspendiert. Demzufolge wurden die Kontrollversuche ebenfalls mit Tylose-Schleim ohne Chloraethylbenzmethoxazon durchgeführt. Eine i.v. Verabreichung schied damit ebenfalls aus.

Versuchsreihe 1:

Diese Versuchsreihe mit Bestimmungen des Nebennieren-Gehaltes von unvorbehandelten Tieren sollte den Normalgehalt beider Nebennieren an Katecholaminen klären. Der gefundene Mittelwert beträgt 20,0 μ /100 g Tier. (Tabelle 3)

Versuchsreihe 2:

20 Minuten nach i.p. Verabreichung von 20 mg Chloraethylbenzmethoxazon/100 g Tier beträgt der Katecholamingehalt der Nebennieren im Mittel 23,3 μ /100 g Tier. (Tabelle 4)

Vers. Nr.	Tiergewicht in g	Gewicht d.li.NN in mg	Gewicht d.re.NN in mg	Katecholamin- gehalt beider NN in γ	Katecholamingehalt beider NN in γ bezogen auf 100 g Tiergewicht
1	85	9,6	7,8	20,0	23,5
2	119	11,9	14,0	24,6	20,6
3	103	12,0	13,0	22,1	21,4
4	96	10,0	9,3	17,5	18,2
5	75	7,1	9,0	13,5	18,0
6	72	9,0	7,1	13,2	18,3
Arithmetisches Mittel				($\bar{x}$)	20,0

Tabelle 3

Katecholamingehalt der Nebennieren unbehandelter Ratten

Vers. Nr.	Tiergewicht in g	Gewicht d.li.NN in mg	Gewicht d.re.NN in mg	Katecholamin- gehalt beider NN in γ	Katecholamingehalt beider NN in γ bezogen auf 100 g Tiergewicht
7	80	9,0	7,9	20,7	25,9
8	113	13,9	14,0	29,7	26,2
9	92	12,2	11,4	18,4	20,0
10	86	9,8	9,1	18,2	21,2
Arithmetisches Mittel				($\bar{x}$)	23,3

Tabelle 4

Katecholamingehalt der Nebennieren 20 Minuten nach i.p. Injektion von 20 mg Chloraethylbenz-methoxazon/100 g Rattengewicht

Versuchsreihe 3:

30 Minuten p.i. der gleichen Menge Chloraethylbenzmethoxazon zeigt sich ein Katecholamingehalt von 20,1 μ /100 g Tier. (Tabelle 5)

Versuchsreihe 4:

Nach 60 Minuten fand sich ein Katecholamingehalt von 15,9 μ /100 g Tier. (Tabelle 6)

Versuchsreihe 5:

90 Minuten nach i.p. Injektion liegt der Katecholamingehalt der Nebennieren bei 16,7 μ /100 g Tier. (Tabelle 7)

Versuchsreihe 6:

Nach 120 Minuten ergab sich ein Mittelwert von 18,6 μ /100 g Tier. (Tabelle 8)

Versuchsreihe 7:

Mit einem Wert von 14,9 μ /100 g Tier liegt bei 150 Minuten p.i. das Minimum des Katecholamingehaltes. (Tabelle 9)

Versuchsreihe 8:

180 Minuten nach Injektion ist der Katecholaminwert auf 21,7 μ /100 g Tier angestiegen. (Tabelle 10)

Versuchsreihe 9:

Nach 210 Minuten liegt der Katecholamingehalt wieder tiefer bei 17,9 μ /100 g Tier. (Tabelle 11)

Versuchsreihe 10:

240 Minuten p.i. fanden wir einen Wert von 19,1 μ /100 g Tier. (Tabelle 12)

Versuchsreihe 11:

Nach 270 Minuten zeigte das Versuchsergebnis 20,8 μ /100 g Tier. (Tabelle 13)

Versuchsreihe 12:

300 Minuten nach Chloraethylbenzmethoxazon Applikation wurde ein Gehalt von 18,2 γ /100 g Tier gefunden. (Tabelle 14)

Versuchsreihe 13:

Zum Zeitpunkt des tiefsten Abfalles des Katecholaminingehaltes nach Chloraethylbenzmethoxazon (150 Minuten p.i.) wurde bei einer Kontrollgruppe der Wert unter Tylose-Schleim in gleicher Injektionsmenge (1 ccm/100 g Tier) bestimmt. Es ergab sich ein Wert von 19,5 γ /100 g Tier. (Tabelle 15) Die unten angeführte statistische Berechnung ergibt, daß dieser Vergleichswert nach Injektion nur des Lösungsmittels zum Zeitpunkt des niedrigsten Katecholaminingehaltes unter Benzmethoxazon keine verwertbare Abweichung gegenüber dem Normalwert aufweist.

Eine Zusammenstellung aller Versuchsergebnisse findet sich in Tabelle 16.

Vers. Nr.	Tiergewicht in g	Gewicht d.li.NN in mg	Gewicht d.re.NN in mg	Katecholamin-gehalt beider NN in γ	Katecholaminingehalt beider NN in γ bezogen auf 100 g Tiergewicht
11	103	10,2	9,5	21,7	21,1
12	85	9,5	9,5	16,7	19,6
13	93	11,1	9,0	18,6	20,0
14	89	11,5	10,5	17,7	19,8
Arithmetisches Mittel				($\bar{x}$)	20,1

Tabelle 5

Katecholaminingehalt der Nebennieren 30 Minuten nach i.p. Injektion von 20 mg Chloraethylbenz-methoxazon/100 g Rattengewicht

Vers. Nr.	Tiergewicht in g	Gewicht d.li.NN in mg	Gewicht d.re.NN in mg	Katecholamin- gehalt beider NN in γ	Katecholamingehalt beider NN in γ bezogen auf 100 g Tiergewicht
15	110	12,6	13,5	17,5	15,9
16	92	9,5	10,5	16,7	18,1
17	87	9,4	8,2	12,9	14,8
18	93	13,5	11,5	13,7	14,7
Arithmetisches Mittel				($\bar{x}$)	15,9

Tabelle 6

Katecholamingehalt der Nebennieren 60 Minuten
nach i.p. Injektion von 20 mg Chloraethylbenz-
methoxazon/100 g Rattengewicht

Vers. Nr.	Tiergewicht in g	Gewicht d.li.NN in mg	Gewicht d.re.NN in mg	Katecholamin- gehalt beider NN in γ	Katecholamingehalt beider NN in γ bezogen auf 100 g Tiergewicht
19	132	11,8	12,6	16,9	12,8
20	99	7,5	8,0	20,8	21,0
21	84	10,5	9,4	11,7	13,9
22	90	11,2	10,0	17,3	19,2
Arithmetisches Mittel				($\bar{x}$)	16,7

Tabelle 7

Katecholamingehalt der Nebennieren 90 Minuten
nach i.p. Injektion von 20 mg Chloraethylbenz-
methoxazon/100 g Rattengewicht

Vers. Nr.	Tiergewicht in g	Gewicht d.li.NN in mg	Gewicht d.re.NN in mg	Katecholamin- gehalt beider NN in γ	Katecholamingehalt beider NN in γ bezogen auf 100 g Tiergewicht
23	88	10,5	12,7	18,4	20,9
24	105	12,5	11,5	17,2	16,0
25	101	12,0	12,0	18,9	18,9
26	84	11,3	9,6	15,7	18,6
Arithmetisches Mittel				($\bar{x}$)	18,6

Tabelle 8

Katecholamingehalt der Nebennieren 120 Minuten
nach i.p. Injektion von 20 mg Chloraethylbenz-
methoxazon/100 g Rattengewicht

Vers. Nr.	Tiergewicht in g	Gewicht d.li.NN in mg	Gewicht d.re.NN in mg	Katecholamin- gehalt beider NN in γ	Katecholamingehalt beider NN in γ bezogen auf 100 g Tiergewicht
27	110	12,0	13,0	19,2	17,4
28	99	11,5	10,9	11,9	12,0
29	97	12,4	9,5	13,9	14,3
30	92	12,4	10,9	14,6	15,8
Arithmetisches Mittel				($\bar{x}$)	14,9

Tabelle 9

Katecholamingehalt der Nebennieren 150 Minuten
nach i.p. Injektion von 20 mg Chloraethylbenz-
methoxazon/100 g Rattengewicht

Vers. Nr.	Tiergewicht in g	Gewicht d.li.NN in mg	Gewicht d.re.NN in mg	Katecholamin-gehalt beider NN in γ	Katecholamingehalt beider NN in γ bezogen auf 100 g Tiergewicht
31	91	11,3	11,5	22,1	24,3
32	99	15,0	14,0	18,4	18,6
33	115	10,6	11,1	24,6	21,3
34	101	10,6	9,6	23,1	22,8
Arithmetisches Mittel				($\bar{x}$)	21,7

Tabelle 10

Katecholamingehalt der Nebennieren 180 Minuten
nach i.p. Injektion von 20 mg Chloraethylbenz-
methoxazon/100 g Rattengewicht

Vers. Nr.	Tiergewicht in g	Gewicht d.li.NN in mg	Gewicht d.re.NN in mg	Katecholamin-gehalt beider NN in γ	Katecholamingehalt beider NN in γ bezogen auf 100 g Tiergewicht
35	90	12,5	12,0	17,5	19,4
36	106	9,2	9,0	18,1	17,1
37	90	13,0	9,8	17,9	19,8
38	105	12,0	11,0	16,1	15,3
Arithmetisches Mittel				($\bar{x}$)	17,9

Tabelle 11

Katecholamingehalt der Nebennieren 210 Minuten
nach i.p. Injektion von 20 mg Chloraethylbenz-
methoxazon/100 g Rattengewicht

Vers. Nr.	Tiergewicht in g	Gewicht d.li.NN in mg	Gewicht d.re.NN in mg	Katecholamin- gehalt beider NN in γ	Katecholamingehalt beider NN in γ bezogen auf 100 g Tiergewicht
39	101	12,5	12,5	17,5	17,3
40	110	18,0	16,0	22,9	20,8
41	90	12,3	10,0	18,1	20,1
42	97	13,5	11,2	17,9	18,5
Arithmetisches Mittel				($\bar{x}$)	19,1

Tabelle 12

Katecholamingehalt der Nebennieren 240 Minuten
nach i.p. Injektion von 20 mg Chloraethylbenz-
methoxazon/100 g Rattengewicht

Vers. Nr.	Tiergewicht in g	Gewicht d.li.NN in mg	Gewicht d.re.NN in mg	Katecholamin- gehalt beider NN in γ	Katecholamingehalt beider NN in γ bezogen auf 100 g Tiergewicht
43	112	11,0	10,5	22,1	19,1
44	94	13,5	12,0	19,7	20,9
45	72	7,6	6,5	16,1	22,3
46	79	9,0	8,8	16,7	21,1
Arithmetisches Mittel				($\bar{x}$)	20,8

Tabelle 13

Katecholamingehalt der Nebennieren 270 Minuten
nach i.p. Injektion von 20 mg Chloraethylbenz-
methoxazon/100 g Rattengewicht

Vers. Nr.	Tiergewicht in g	Gewicht d.li.NN in mg	Gewicht d.re.NN in mg	Katecholamin- gehalt beider NN in γ	Katecholamingehalt beider NN in γ bezogen auf 100 g Tiergewicht
47	103	12,6	12,0	16,7	16,2
48	102	11,7	11,6	19,5	19,1
49	94	10,9	11,0	19,7	20,9
50	109	11,5	12,0	18,1	16,6
Arithmetisches Mittel				($\bar{x}$)	18,2

Tabelle 14

Katecholamingehalt der Nebennieren 300 Minuten
nach i.p. Injektion von 20 mg Chloraethylbenz-
methoxazon/100 g Rattengewicht

Vers. Nr.	Tiergewicht in g	Gewicht d.li.NN in mg	Gewicht d.re.NN in mg	Katecholamin- gehalt beider NN in γ	Katecholamingehalt beider NN in γ bezogen auf 100 g Tiergewicht
51	84	10,8	9,0	15,5	18,5
52	92	11,5	9,6	19,5	21,2
53	90	10,1	7,9	18,4	20,4
54	93	11,0	9,5	16,6	17,8
Arithmetisches Mittel				($\bar{x}$)	19,5

Tabelle 15

Katecholamingehalt der Nebennieren 150 Minuten
nach i.p. Injektion von 1 ccm Placebo-Suspension
(Tyloseschleim)/100 g Rattengewicht

Statistische Auswertung:

Ausgangspunkt der Analyse ist die Annahme, daß der Katecholamingehalt der NN der noch unbehandelten Tiere normal verteilt ist mit dem Mittelwert m und der Varianz σ^2 . Als Schätzwerte für diese Parameter stehen die bei den Leertieren ermittelten Stichprobenparameter $\bar{x}_0$ und s_0^2 (empirischer Mittelwert und empirische Varianz) zur Verfügung.

Ist x_{0i} der Meßwert eines beliebigen Leertieres, und setzt man

$$(1) \quad x_{0i} = m + e_i$$

so ist e_i eine normal verteilte Größe mit dem Mittelwert m und der Varianz σ^2 .

Weiter wird für die Wirkung des Präparates T-Minuten p.i. angenommen, daß diese darin besteht, daß der normale Katecholamingehalt der NN des jeweiligen Tieres um den nur von der Zeit T, jedoch nicht von dem Versuchstier abhängigen Betrag a_T additiv verändert wird. Ist x_{Ti} der Meßwert eines beliebigen Tieres zum Zeitpunkt T, so wird demnach angenommen, daß dieser sich in der Formel

$$(2) \quad x_{Ti} = m + a_T + e_i$$

darstellen läßt, wobei e_i wiederum normal verteilt ist mit dem Mittelwert m und der Varianz σ^2 . Ist a_T von Null verschieden, so bedeutet dies, daß das Präparat zur Zeit T eine Wirkung auf den Katecholamingehalt der NN ausgeübt hat.

Aufgrund dieser Annahmen ist der Katecholamingehalt der NN T-Minuten p.i. eine normal verteilte Größe mit dem Mittelwert $m + a_T$ und der Varianz σ^2 . Als Schätzwerte für diese Parameter stehen die an den Versuchstieren T-Minuten p.i. ermittelten Stichprobenparameter $\bar{x}$ und s_T^2 zur Verfügung. Als Schätzwert für a_T ergibt sich hieraus

$$(3) \quad a_T' = \bar{x}_T - \bar{x}_0$$

In Tabelle 16 sind die Werte der zum Zeitpunkt T-Minuten p.i. ermittelten statistischen Parameter $\bar{x}_T$ (empirischer Mittelwert) und s_T^2 (empirische Varianz) zusammengestellt.

Wenn die gemachten Annahmen zutreffen, so sind die zu den einzelnen Zeitpunkten T ermittelten empirischen Varianzen s_T^2 alles Schätzwerte der Varianz σ^2 . Ob es zulässig ist, für die empirischen Varianzen diese Voraussetzung als gegeben anzusehen, wird mittels des Bartlett-Tests geprüft.

Geprüft wurde die Homogenität aller ermittelter empirischer Varianzen, also einschließlich derjenigen der Kontrolltiere. Die Berechnung ergab einen Wert

$$\chi_{\text{emp.}}^2 = 7.675$$

bei 12 Freiheitsgraden. Die 5%-Sicherheitsschwelle der zugehörigen Chi-Quadrat-Verteilung liegt bei $\chi_{0.05}^2 = 21.026$. Es besteht daher keine Veranlassung, die Hypothese, die empirischen Varianzen s_T^2 seien homogen, zu verwerfen.

Als Schätzwert für die (hypothetische) gemeinsame Varianz aller Versuchsreihen wurde das gewogene Mittel aus den empirischen Varianzen s_T^2 gewählt, für das sich

$$s^2 = 5.22, n = 41$$

ergab. n ist die Zahl der Freiheitsgrade, die s^2 zukommen.

Aus s^2 errechnet sich für die Mittelwerte $\bar{x}_T$ als mittlerer Fehler für die

$$\text{Leertiere} : s_{\bar{x}} = \pm 0.93$$

und für die

$$\text{behandelten Tiere} : s_{\bar{x}} = \pm 1.14.$$

Die in (3) definierte Größe $a_{T_1}^i$ ist die Differenz der Stichprobenmittel zweier Verteilungen für deren Varianzen der gemeinsame Schätzwert s^2 ermittelt wurde. Dies gilt ebenso für die Größen

$$(4) \quad a_{T_1, T_2}^i = \bar{x}_{T_2} - \bar{x}_{T_1},$$

die den Unterschied in den Wirkungen des Präparates zu den Zeitpunkten T_1 und T_2 ausdrücken. Die Größe

$$(5) \quad t_{\text{emp.}} = \frac{a_{T_1, T_2}^i}{s} \sqrt{\frac{N_1 \cdot N_2}{N_1 + N_2}}$$

besitzt demnach eine t-Verteilung von n Freiheitsgraden, wobei

Versuchsreihe	Tierzahl N	Katecholamingehalt beider NN in γ bezogen auf 100 g Rattengewicht $\bar{x}$	Varianz s^2_T
Unbehandelte Kontrolltiere	6	20,0	4,94
20 Min. nach CBMO i.p.	4	23,3	10,16
30 Min. nach CBMO i.p.	4	20,1	1,76
60 Min. nach CBMO i.p.	4	15,9	2,50
90 Min. nach CBMO i.p.	4	16,7	15,93
120 Min. nach CBMO i.p.	4	18,6	4,05
150 Min. nach CBMO i.p.	4	14,9	5,28
180 Min. nach CBMO i.p.	4	21,7	5,91
210 Min. nach CBMO i.p.	4	17,9	4,45
240 Min. nach CBMO i.p.	4	19,1	3,18
270 Min. nach CBMO i.p.	4	20,8	1,74
300 Min. nach CBMO i.p.	4	18,2	4,89
150 Min. nach Lösungsmittel	4	19,5	3,21

Tabelle 16

Katecholamingehalt der Nebennieren nach 20 mg
Chloraethylbenzmethoxazon (CBMO) i.p.

n die Zahl der Freiheitsgrade ist, die der Varianz s^2 zukommen. N_1 bzw. N_2 bedeutet den Umfang der Stichproben, aus denen $\bar{x}_{T_1}$ bzw. $\bar{x}_{T_2}$ ermittelt wurden.

Die Wirkung des Präparates zum Zeitpunkt T ist nur dann statistisch gesichert, wenn a_T^i statistisch wesentlich von Null verschieden ist, d.h. wenn die Hypothese $a_T = 0$ nicht zutrifft. (a_T^i ist ja Schätzwert für die Wirkung a_T .) Ebenso ist der Unterschied zwischen den Wirkungen zu den Zeitpunkten T_1 und T_2 nur dann gesichert, wenn a_{T_1, T_2}^i wesentlich von Null verschieden ist.

Um dies nachzuprüfen, wurde die Größe $t_{\text{emp.}}$ aus (5) mit den Sicherheitsschwellen $t_{0.05}$, $t_{0.01}$ und $t_{0.001}$ der t -Verteilung von n Freiheitsgraden verglichen. Ist $t_{\text{emp.}}$ (genauer der absolute Betrag ($t_{\text{emp.}}$)) größer als $t_{0.05}$ so ist die Wirkung des Präparates zu dem betreffenden Zeitpunkt statistisch schwach gesichert. Ist dagegen $t_{\text{emp.}}$ größer als $t_{0.01}$ bzw. $t_{0.001}$ so kann die Wirkung als statistisch gesichert bzw. streng gesichert gelten. Die Irrtumswahrscheinlichkeit für diese Aussage beträgt dann höchstens 1% bzw. 0.1 %. Im Falle der nur schwach gesicherten Wirkung beträgt die Irrtumswahrscheinlichkeit, mit der das Vorliegen einer Wirkung behauptet werden kann, höchstens 5 %, ist jedoch größer als 1 %.

In Tabelle 17 ist eine Matrix der Mittelwertdifferenzen zusammengestellt. Sie ist folgendermaßen zu interpretieren.

Ist T_1 der am Anfang einer Zeile, T_2 der am Kopf einer Spalte stehende Zeitpunkt, so ist der oberhalb der Diagonalen im Kreuzungspunkt der Zeile T_1 mit der Spalte T_2 angegebene Wert die Mittelwertdifferenz:

$$a_{T_1, T_2}^i = \bar{x}_{T_2} - \bar{x}_{T_1}.$$

Dieser Wert drückt demnach aus, um welchen Betrag sich die Wirkung des Präparates zum Zeitpunkt T_2 von derjenigen zum Zeitpunkt T_1 unterscheidet. Insbesondere stehen in der 1. Zeile die "absoluten" Wirkungen gegenüber den Normalwerten vor Behandlung.

L	20'	30'	60'	90'	120'	150'	180'	210'	240'	270'	300'
L	+3°3	+0°1	-4°1	-3°3	-1°4	-5°1	+1°7	-2°1	-0°8	+0°8	-1°8
20'	5°0%	-3°2	-7°4	-6°6	-4°7	-8°4	-1°6	-5°4	-4°1	-2°5	-5°1
30'	-	5°0%	-4°2	-3°4	-1°5	-5°2	+1°6	-2°2	-0°9	+0°7	-1°9
60'	1°0%	0°1%	5°0%	+0°8	+2°7	-1°0	+5°8	+2°0	+3°3	+4°9	+2°3
90'	5°0%	0°1%	5°0%	-	+1°9	-1°8	+5°0	+1°2	+2°5	+4°1	+1°5
120'	-	1°0%	-	-	-	-3°7	+3°1	-0°7	+0°6	+2°2	-0°4
150'	0°1%	0°1%	1°0%	-	5°0%	-	+6°8	+3°0	+4°3	+5°9	+3°3
180'	-	-	1°0%	1°0%	-	0°1%	-	-3°8	-2°5	-0°9	-3°5
210'	-	1°0%	-	-	-	-	5°0%	+1°3	+2°9	+0°3	-
240'	-	5°0%	-	5°0%	-	1°0%	-	-	+1°6	-1°0	-
270'	-	-	-	1°0%	5°0%	0°1%	-	-	-	-2°6	-
300'	-	1°0%	-	-	-	5°0%	5°0%	-	-	-	-

Tabelle 17

Der spiegelbildlich zu a'_{T_1, T_2} unterhalb der Diagonalen stehende Prozentsatz (in dem Kreuzungspunkt der Zeile T_2 mit der Spalte T_1) besagt mit welcher Irrtumswahrscheinlichkeit die Aussage behaftet ist, a'_{T_1, T_2} sei wesentlich von Null verschieden, d.h. es bestehe ein Unterschied zwischen den Wirkungen zu den Zeitpunkten T_1 und T_2 . Die 1. Spalte insbesondere enthält die Irrtumswahrscheinlichkeiten, mit der überhaupt eine Wirkung behauptet werden kann. An denjenigen Stellen, für die die statistische Analyse kein positives Ergebnis lieferte, wurde dies durch einen Strich vermerkt.

Die Präzision beim Vergleich der behandelten Tiere mit den Leertieren ist etwas größer als beim Vergleich der behandelten Tiere untereinander, da bei den Leertieren 6 Beobachtungen vorlagen, gegenüber jeweils 4 bei den behandelten Tieren. Hieraus erklärt sich, daß die Differenz von -4.1 zwischen behandelten Tieren und Leertieren mit höchstens 1.0% Irrtumswahrscheinlichkeit, die Differenz von -4.2 zwischen behandelten Tieren jedoch nur mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von höchstens 5% , jedoch mehr als 1% , gesichert werden konnte.

Eine Wirkung des Tyloseschleims als Lösungsmittel allein konnte statistisch nicht ermittelt werden. Es ergab sich jedoch, daß die durch das Chloraethylbenzmethoxazon 150 Minuten p.i. bewirkte Senkung des Katecholaminingehaltes auch gegenüber den zum gleichen Zeitpunkt beobachteten Kontrolltieren statistisch gesichert werden kann. (Mittelwerts-Differenz -4.6 , Irrtumswahrscheinlichkeit höchstens 1% .)

Diskussion:

Die Versuchsergebnisse (Tabelle 16), die zusammen mit den Ergebnissen der gleichen Versuche unter Acetylsalicylsäure⁹ und Hydrocortison² auch in einer Kurve in Abbildung 2 dargestellt sind, zeigen, daß wie bei Acetylsalicylsäure und Hydrocortison auch unter Chloraethylbenzmethoxazon ein statistisch signifikanter Abfall des Katecholaminingehaltes der Nebennieren auftritt. Die Versuche mit Acetylsalicylsäure und Hydrocortison wurden bis 180 Minuten p.i., die mit Chloraethylbenzmethoxazon

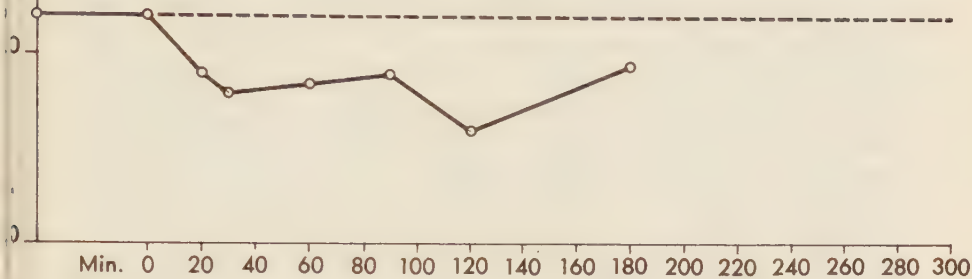
bis 300 Minuten p.i. durchgeführt, wodurch sich Vergleichsmöglichkeiten nur während der ersten 120 Minuten p.i. ergeben. Auffällig ist zunächst ein kurzer statistisch gesicherter Anstieg des Katecholaminwertes 20 Minuten nach i.p. Injektion des Chloraethylbenzmethoxazon. Wir kennen diesen initialen Anstieg aus einer Arbeit von M a t h i e s ²² über die Katecholaminverhältnisse der Nebennieren unter Mooreinwirkung. Es ist nicht zu entscheiden, ob dieser Anstieg auch bei Acetylsalicylsäure und Hydrocortison zutage treten würde, wenn die Bestimmungen in kürzeren Zeitabständen durchgeführt worden wären. Der weitere Verlauf der Chloraethylbenzmethoxazonkurve ähnelt dem der Acetylsalicylsäurekurve, nur tritt der zweigipflige Verlauf während des deutlichen Abfalles unter den Normalwert bis 180 Minuten p.i. weitaus deutlicher zutage. Daß während dieses Kurvenverlaufes bei Acetylsalicylsäure das Minimum bei 120 Minuten liegt, während unter Chloraethylbenzmethoxazon zum gleichen Zeitpunkt der Wert einen relativen Gipfel zeigt, dürfte ohne Bedeutung sein. Unterschiedliche Resorptionsverhältnisse verschiedener Stoffe dürften ohnehin zu Abweichungen im Verlauf der Reaktionen führen. Ferner wurde zum Zeitpunkt des Minimalwertes unter Chloraethylbenzmethoxazon (150 Minuten p.i.) bei Acetylsalicylsäure und Hydrocortison keine Bestimmung durchgeführt. Inwieweit die deutliche Zweigipfligkeit des negativen Kurvenschenkels auf verzögerte Resorptionsverhältnisse zurückgeführt werden muß, kann nicht ohne weiteres gesagt, muß aber durchaus diskutiert werden. Daneben ist die Frage, inwieweit größere Wertdifferenzen dadurch verloren gehen, daß keine fortlaufenden Messungen durchgeführt werden können, sondern eine Beschränkung des Tiermaterials nur Bestimmungen zu einigen Zeitpunkten zuläßt. Nach Ablauf von 180 Minuten scheint die Kurve im Sinne eines Regulationsverhaltens mit kleinen Abweichungen von der Linie des Normalwertes zur positiven wie negativen Seite auszupendeln. Es ist nicht zu entscheiden, aber anzunehmen, daß bei langsamen Resorptionsverhältnissen über 300 Minuten hinaus noch größere Abfälle zu verzeichnen sind.

Der initiale Anstieg des Katecholamingehaltes wurde von Mathies²² als erhöhte Katecholaminbildung mit gleichzeitiger Bremsung der laufenden Normalausschüttung diskutiert. Der Abfall von maximal 23,3 μ /100 g Tier auf minimal 14,9 μ /100 g Tier bedeutet eine Katecholaminausschüttung während dieses Zeitraumes von 130 Minuten in Höhe von 8,4 μ /100 g Tier. Die Differenz des Minimalwertes zum Normalwert beträgt 5,1 μ . Da bei Acetylsalicylsäure und Hydrocortison kein Initialanstieg erfaßt wurde, sei zum Vergleich die Differenz des Minimalwertes zum Normalwert von 6,77 μ /100 g bzw. 6,588 μ /100 g angegeben. Es ist zu bemerken, daß innerhalb des Zeitraumes von 130 Minuten, in dem es zu dem Abfall von insgesamt über 8 μ /100 g Tier kommt, keine kontinuierliche Katecholaminausschüttung stattfindet, sondern Phasen von Ausschüttungen zutage treten, die durch den Kurvenverlauf unter Chloräthylbenzmethoxazon besonders deutlich werden. So sind innerhalb der ersten 150 Versuchsminuten zwei Abfälle des Katecholaminwertes von 7,4 μ bzw. 3,4 μ festzustellen. Unter Berücksichtigung möglicher Versuchsfehler und üblicher Abweichungen der Ergebnisse dürfte die unter Acetylsalicylsäure, Hydrocortison und Chloräthylbenzmethoxazon gefundene Katecholaminausschüttung vorläufig keine interpretierbaren Unterschiede aufweisen.

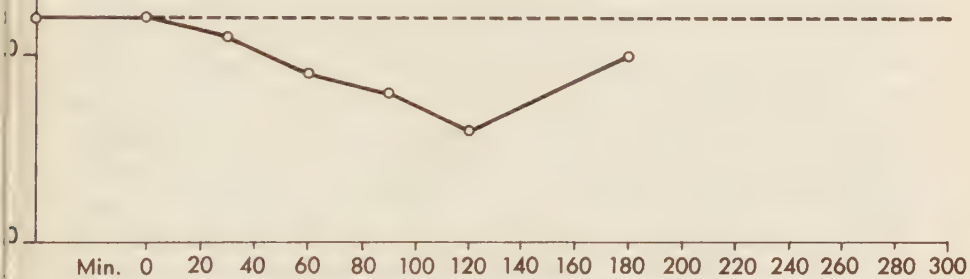
Bei der Deutung des Katecholaminabfalles der Nebennieren als Katecholaminausschüttung ist zu bedenken, daß der Abfall aus Ausschüttung und gleichzeitiger Neubildung resultiert. Auch sind natürlich nicht die in einem längeren Zeitraum ausgeschütteten Katecholamine als volle Dosis gleichzeitig wirksam. Es ist also eine quantitativ genaue Aussage über die Höhe der Katecholaminausschüttung vorläufig nicht möglich, für die Aufklärung des Wirkungsmechanismus aber auch nicht notwendig. Es sind jedoch Versuche in Angriff genommen worden, die hier eine nähere Klärung herbeiführen sollen.

Es wurde bereits betont, daß auch die stärker ausgeprägte Zweigipfligkeit des abfallenden Kurvenschenkels unter Chloräthylbenzmethoxazon wegen des Fehlens fortlaufender Registrierungen bei der Katecholaminuntersuchung unter den verschiedenen Substanzen vorläufig nicht eindeutig als Besonder-

50 mg ↓ Acetylsalicylsäure/100 g s. c.



5 mg ↓ Hydrocortison/100 g s. c.



20 mg ↓ Chloraethylbenzmethoxazon i. p.

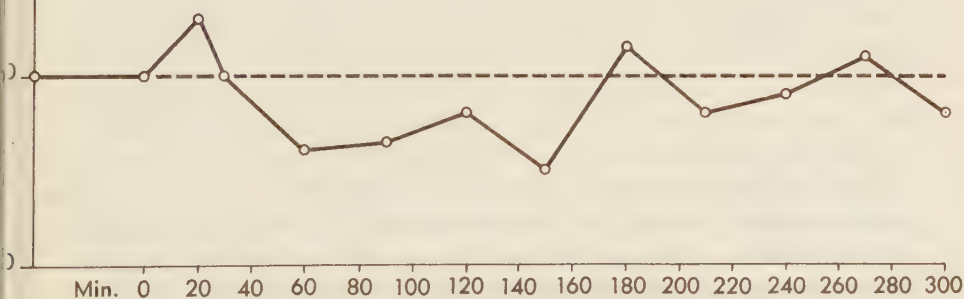


Abbildung 2

heit anzusehen ist. Prinzipiell ist bei größeren Schwankungen des Katecholaminwertes in kleineren Frequenzen natürlich mit wiederholten Katecholaminausschüttungen zu rechnen, wobei allerdings die Frequenzen nicht so rasch aufeinander folgen dürfen, daß der unten näher zu erwähnende Ablauf im Mechanismus der Hyaluronidasehemmung gestört wird. Unter Berücksichtigung dieser Gesichtspunkte zeigt die unter Chloraethylbenz-methoxazon gefundene Kurve zumindest einen günstigen Verlauf, zumal auch in den über 180 Minuten hinaus bestimmten Werten wiederholte Katecholaminabfälle von $3,8\gamma$ bzw. $2,6\gamma/100$ g Tier zum Ausdruck kommen, die nach einer früheren Arbeit von Mathies⁷ im Hinblick auf die Hyaluronidasehemmung noch einen Effekt ausüben dürften.

Oben bereits erwähnte Versuche von Mathies^{1,3} und Jankowski^{3,4} bzw. Mathies⁷ und Scheufele⁸ haben gezeigt, daß unter 6γ Adrenalin bzw. Noradrenalin i.v. bei adrenaletomierten Ratten eine maximale Hyaluronidasehemmung von 36,4 - 42,8 % bzw. 48,2 % 45 Minuten nach Injektion festgestellt wurde. 1γ Adrenalin bzw. Noradrenalin führen sogar zu einer etwas stärkeren Hyaluronidasehemmung 52 % bzw. 57,2 %, wobei dieser Maximalwert bereits 15 Minuten p.i. gefunden wird. Bei $0,5\gamma$ Adrenalin und Noradrenalin war keine nennenswerte Hyaluronidasehemmung mehr festzustellen. Diese Versuche besagen, daß Injektionen und wohl auch Ausschüttungen von 1γ bis 6γ der Nebennieren-Katecholamine zu einer erheblichen Hyaluronidasehemmung führen und zwar, wie Registrierungen der Pupillenweite zeigten, erst in der Gegenregulationsphase auf die primäre Katecholaminwirkung, bei geringeren Dosen früher als bei höheren. Für diesen Mechanismus ist es belanglos, Adrenalin und Noradrenalin in ihren Anteilen zu trennen, da die hyaluronidasehemmende Wirkung beider annähernd gleich ist.^{7,8} Der Hauptanteil der ausgeschütteten Katecholamine dürfte auf jeden Fall auf das Adrenalin entfallen, da bei der ausgeschütteten Katecholaminmenge von mindestens etwa $8\gamma/100$ g Tier in 150 Minuten und dem für Ratten normalen Noradrenalinanteil (v. Euler²³) des Nebennieren-Gehaltes an Gesamtkatecholaminen von 16 % auch

bei einer erheblichen Noradrenalinausschüttung diese nicht den wesentlichen Anteil des gefundenen Wertes ausmachen würde. Daneben ist bei Kenntnis der Physiologie der Katecholamine beim Menschen ²⁴ und der bei uns zur Diskussion stehenden Frage ohnehin nicht anzunehmen, daß Noradrenalin als physiologische Wirksubstanz des sympathischen Nervensystems, dessen etwaige erhöhte Ausscheidung im Urin ohnehin vorwiegend aus extraadrenalen Quellen stammt, in nennenswerter Menge beansprucht wird, sondern vielmehr Adrenalin als hauptsächliches Nebennierenmark-Hormon im Sinne einer unspezifischen Stressreaktion. Aber die speziell hier vorliegenden Verhältnisse sind noch nicht restlos geklärt.

Noch nicht abgeschlossene Versuche von M a t h i e s ¹⁹ und M a n n ²⁰ zeigen, daß auch Chloraethylbenzmethoxazon eine hyaluronidasehemmende Wirkung besitzt. Dagegen sind die Versuche noch im Gange, die zeigen sollen, ob auch diese Substanz allein über eine Katecholaminausschüttung aus dem Nebennierenmark wirkt. Da nach bisherigen Versuchen von M a t h i e s u. Mitarb. ^{1-15,22} jedoch sicher ist, daß Stoffe, die zu einer Katecholaminausschüttung in der gefundenen Größenordnung führen, auch eine Hyaluronidasehemmung im notwendigen Ausmaß hervorrufen, kann nach den vorliegenden Befunden gesagt werden, daß die unter Chloraethylbenzmethoxazon gefundene Katecholaminausschüttung am Zustandekommen seiner Hyaluronidasehemmung zumindest maßgebend beteiligt ist. Nach dem Verhalten der Acetylsalicylsäure und auch der Glucocorticoide ist aber anzunehmen, daß auch beim Chloraethylbenzmethoxazon die Hyaluronidasehemmung allein über eine Katecholaminausschüttung aus dem Nebennierenmark zustandekommt.

Zusammenfassung:

In Ergänzung vorliegender Untersuchungsergebnisse von M a t h i e s u. Mitarb., nach denen die hyaluronidasehemmende Wirkung verschiedener Antiphlogistika und Antirheumatika über eine Katecholaminausschüttung aus dem Nebennierenmark zustandekommt, nicht aber die inkretorische Aktivität der Nebennierenrinde erfordert, wurden die Verhältnisse des Kate-

cnolaminingehaltes der Nebennieren weißer Ratten nach intra-peritonealer Gabe von 2-(β -Chloräthyl)-2,3-dihydro-4-oxo-(benzo-1,3-oxazin), einer neuen Substanz der Benzmethoxazon-Reihe, untersucht. Die Ergebnisse zeigten eine deutliche Katecholaminausschüttung aus dem Nebennierenmark. Diese wiederum führt nach bereits vorliegenden Befunden zur Hyaluronidasehemmung durch die untersuchte Substanz, und zwar in der Gegenregulation auf die primäre Katecholaminwirkung.

Literaturverzeichnis

- 1) Mathies, H.: "Hyaluronidasehemmung durch Acetylsalicylsäure bei adrenalektomierten und hypophysektomierten Tieren", *Arzneim.-Forsch.*, im Druck
- 2) Mathies, H.: "Über den Mechanismus der hyaluronidasehemmenden Wirkung der Glucocorticoide", im Manuskript
- 3) Mathies, H. u. Jankowski, A.: *Klin.Wschr.* 35, 892 (1957)
- 4) Jankowski, A.: Diss. München 1957
- 5) Schlierf, G.: Diss. München, in Vorbereitung
- 6) Mathies, H.: "Die Bedeutung des Adrenalins für die Hyaluronidasehemmung", *Ärztl.Forsch.*, im Druck
- 7) Mathies, H.: "Über die Bedeutung der Katecholamine für die Hyaluronidasehemmung", im Manuskript
- 8) Scheufele, R.: Diss. München 1958
- 9) Mathies, H.: *Med.Mschr.* 11, 791 (1957)
- 10) v.Kuepach, M.: Diss. München 1957
- 11) Mathies, H.: "Der Katecholamingehalt der Nebennieren unter Phenylbutazon", in Vorbereitung
- 12) Biechele, I.: Diss. München, in Vorbereitung
- 13) Mathies, H.: "Der Einfluß von ACTH auf den Katecholamingehalt der Nebennieren", im Manuskript
- 14) Knittlmayer, W.: Diss. München, in Vorbereitung
- 15) Wiesmüller, J.: Diss. München, in Vorbereitung
- 16) Brüggemann, J., Karg, H. und Käppeler, O.: *Vitamine u. Horm.* 7, 200 (1956)
- 17) Kadatz, R.: *Arzneim.-Forsch.* 7, 651 (1957)
- 18) Beisenherz, G., Ohnacker, G., Ackermann, A. und Kaiser, A.: *Arzneim.-Forsch.* 7, 633 (1957)
- 19) Mathies, H.: "Hyaluronidasehemmung durch Chloraethylbenz-methoxazon", in Vorbereitung
- 20) Mann, U.: Diss. München, in Vorbereitung
- 21) Hökfelt, B.: *Acta Physiol.Scand.* 25 (1951), Suppl. 92
- 22) Mathies, H.: "Der Einfluß des Moores auf den Katecholamingehalt des Nebennierenmarkes", *Zschr.Rheumaforsch.*, im Druck
- 23) v.Euler, U.S.: *Triangel I* (1954), 101
- 24) v.Euler, U.S.: "Noradrenaline", C.C.Thomas, Springfield/USA 1956

Herrn Prof. Dr. W. Seitz möchte ich ergebenst für die Überlassung des Themas danken.

Herrn Dr. Mathies danke ich für die Anregung zu dieser Arbeit und für die Ratschläge während der Versuche und während der Abfassung der Arbeit. Herrn Dipl.-Mathematiker Klaus Liebrich danke ich für die Bearbeitung der statistischen Auswertung.

Die Versuchsmengen von Chloraethylbenzmethoxazon wurden uns in dankenswerter Weise von der Firma Dr. Karl Thomae GmbH zur Verfügung gestellt.

L e b e n s l a u f

Am 26. Oktober 1930 wurde ich, Götz Frh. von Werther, als Sohn des Physikers, Dr.phil. Walter Frh. von Werther und seiner Ehefrau Dipl.Ing. Maria geb. Ragoßnig zu Berlin-Charlottenburg geboren.

Von 1937 - 1941 besuchte ich die Volksschulen in Berlin-Siemensstadt und Graz/Steiermark.

1941 trat ich in die Oberschule Berlin-Siemensstadt ein und besuchte in der Folgezeit die Oberschulen in Graz, in Binz auf Rügen, von 1945 - 1947 die deutsche Oberschule in Dänemark und legte im Sommer 1949 an der Ludwigsoberrrealschule in München die Reifeprüfung ab, wo ich seit 1947 am Unterricht teilgenommen hatte.

Das Medizinstudium begann ich im Sommersemester 1950 an der Ludwig-Maximilian-Universität zu München, woselbst ich auch 1953 die ärztliche Vorprüfung und im Winter 1956/57 die ärztliche Prüfung ablegte.

Seit April 1957 war ich neben klinischer Tätigkeit an der Med. Universitäts-Poliklinik vorwiegend mit der Ausarbeitung meiner Dissertation beschäftigt.

Ich bin seit 1955 verheiratet und habe ein Kind.

